



Роль Иммунной Системы И Антимикробных Пептидов В Ротовой Жидкости А Также В Крови У Больных Хронической Генерализованной Пародонтитом

1. Абдуллаев Дилмурод
Шарифович

2. Ризаев Жасур Алимджанович

Received 2nd Apr 2023,
Accepted 19th May 2023,
Online 30th May 2023

¹ кандидат медицинских наук,
доцент, Ташкентский
государственный институт
стоматологии

² Профессор, доктор медицинских
наук, Самаркандский
государственный медицинский
университет

Аннотация: Ведущую роль в патогенезе воспалительно-деструктивных процессов в пародонте играют иммунологические механизмы. Именно поэтому, клинические проявления хронического генерализованного пародонтита зависят не столько от патогенности и вирулентности соответствующей микрофлоры, сколько от характера бактериально-гостальных взаимоотношений, то есть, во многом — от степени реактивности макроорганизма, детерминированной функциональным состоянием иммунной системы. Следовательно, важным этапом в понимании природы воспалительных заболеваний пародонта, является изучение тех иммунологических факторов (цитокины и антитела), а также ферментов, которые способны вызывать сдвиги в морфо-функциональном состоянии поддерживающего аппарата зуба, а также обуславливать соответствующую клинику указанной патологии

Ключевые слова: смешанная слюна, больные с заболеванием ЖКТ, цитокины и антимикробный пептид.

Введение. Цитокины представляют собой белково-пептидные факторы, продуцируемые клетками, и осуществляющие короткодистанционную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Продуцентами цитокинов могут быть не только иммунокомпетентные, но также эндотелиальные клетки. Установлено, что один и тот же цитокин может вырабатываться различными по гистогенетическому происхождению типами клеток, в

разных органах [1]. К функциям цитокинов относятся: регуляция иммунного ответа, воспалительных реакций, гемопоэза, участие в апоптозе, ангиогенезе, хемотаксисе [3]. На сегодняшний день систему цитокинов составляют свыше 300 полипептидных веществ. Наиболее хорошо изучены цитокины иммунной системы, которые секретируются в ходе реализации механизмов общего и местного иммунитета, проявляя свою активность при крайне низких концентрациях. Данные молекулы можно рассматривать, как медиаторы воспалительных реакций, обладающих, в то же время, эндокринной, паракринной и аутокринной типами регуляции [5]. В работе цитокинов отмечаются явления антагонизма и синергизма, их взаимозаменяемость, а также плейотропность, то есть способность одного и того же медиатора влиять на различные процессы, действовать на многие типы клеток, вызывая разные эффекты [4]. Наибольший клинико-иммунологический интерес представляют интерлейкины. По механизму действия данные полипептиды можно условно разделить на провоспалительные (индуцирующие воспалительный ответ); противовоспалительные (ограничивающие развитие воспалительной реакции); а также регуляторы, обладающие собственными эффекторными функциями (цитотоксическими, противовирусными и др.) [2]. Поскольку цитокины являются медиаторами локального действия – наиболее показательна и достоверна оценка их концентрации в соответствующих тканях и естественных жидкостях (например, в слезной). Диагностическая ценность цитокинов заключается в том, что изучение их уровня позволяет судить о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, выраженности и тяжести воспалительного процесса, вероятности его хронизации, перехода на системный уровень, а также о прогнозе [4]. Синтез цитокинов резко увеличивается в результате «тканевого стресса», то есть является индуцибельным процессом и практически отсутствует вне воспалительной реакции и иммунного ответа [2]. Например, при воздействии инфекционного агента, в частности – молекул липополисахаридов, пептидогликанов и мурамилдипептидов, входящих в состав клеточной стенки грамотрицательных пародонтопатогенных бактерий, происходит активация макрофагов, усиливающая продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и др.). Данные цитокины, циркулируя в крови, стимулируют секрецию белков острой фазы [6]. В случае поздней элиминации провоспалительного агента (антигена) и перехода процесса в хроническую форму (при повышенной активности отрицательных регуляторов, ингибирующих воспаление, например – ИЛ-10) – будут иметь место значительные деструктивные процессы. Таким образом, активированные патогенными микроорганизмами моноциты и макрофаги синтезируют целый каскад цитокинов, вызывая дисбаланс между про- и противовоспалительным пулом, что, как было сказано выше, приводит к резорбтивным явлениям. Изучение данных процессов легло в основу цитокиновой концепции развития хронического воспаления, в том числе в пародонтальном комплексе [8]. Наиболее выраженное, повреждающее ткани пародонта действие свойственно провоспалительным ИЛ-1 β и ФНО- α . В частности, установлена прямая корреляционная зависимость между тяжестью пародонтита и уровнем ФНО- α в венозной крови [2]. В свою очередь, ИЛ-1 β является одним из основных медиаторов генерализации патологического процесса в пародонте [9]. Продукентами ИЛ-1 β являются макрофаги, в меньшей степени дендритные клетки, эндотелий, фибробласты. ИЛ-1 β стимулирует эмиграцию ПМЯЛ из костного мозга, вызывает экзоцитоз лизосомальных ферментов и свободных радикалов фагоцитами, стимулирует дегрануляцию тучных клеток,

активирует продукцию простаглицлина, а также образование гепатоцитами белков острой фазы, в чем и заключается его пирогенное действие[8]. ИЛ-1 β и ФНО- α стимулируют резорбцию костной ткани (активируют остеокласты); неблагоприятно влияют на тканевую репарацию, подавляя процесс ресинтеза коллагеновых волокон фибробластами; стимулируют синтез коллагеназ. Причем, указанная активность проявляется при незначительных концентрациях данных полипептидов [11]. Установлено, что при прогрессировании генерализованного пародонтита наблюдается значительное повышение уровня данных цитокинов, как в тканях десны, так и в десневой жидкости [14]. Причем, образующиеся цитокины не только неблагоприятно воздействуют на окружающие ткани, но также стимулируют дальнейшую активацию синтезирующих их клеток, в чем проявляется их паракринная регуляция[13]. При хронизации воспалительных процессов в пародонте (что особенно характерно для пожилого возраста), наблюдается нарушение баланса между цитокинами, что приводит к гиперактивации остеокластов. Соответственно, степень дегенеративно-деструктивных поражений альвеолярной кости при генерализованном пародонтите, напрямую связана с уровнем накопленных цитокинов [12]. ИЛ-8 относится к семейству хемокинов, представляет собой низкомолекулярный провоспалительный цитокин. Его продукция осуществляется под воздействием бактериальных эндотоксинов, а также некоторых цитокинов (ФНО и ИЛ-1). ИЛ-8 обладает способностью активировать нейтрофилы и моноциты, инициируя их хемотаксис в очаг воспаления, способен оказывать деструктивное влияние на костную ткань. Повышенный уровень данного цитокина коррелирует с острыми и хроническими воспалительными состояниями, тканевой нейтрофильной инфильтрацией. При изучении цитокинового профиля больных пародонтитом также установлено повышение ИЛ-8 в венозной крови и десневой жидкости [7]. Кроме того, в патогенезе пародонтита и резорбции костной ткани особую роль играет повышенная секреция противовоспалительного ИЛ-10, не позволяющая развиться полноценной воспалительной реакции, основная задача которой – элиминация патогена. В результате клинически наблюдается вялое течение пародонтита на фоне выраженных деструктивных процессов в пародонтальном комплексе [12]. Большое значение в патогенезе хронического генерализованного пародонтита играют факторы гуморального иммунитета, прежде всего – антитела – иммуноглобулины, вырабатываемые плазматическими клетками (активированными В-лимфоцитами), и являющиеся специфическими для конкретного антигена. Наиболее ассоциированы с тканями пародонта иммуноглобулины трех классов: IgA, IgG и IgM [15]. Установлено, что в десневую жидкость иммуноглобулины попадают из кровотока. Таким образом, факторы местного иммунитета, определяемые в десневой жидкости, являются отражением общего гуморального иммунитета, и коррелируют с ним. В свою очередь, десневая борозда может позиционироваться, как своеобразный «представитель» общего иммунитета в пародонтальном комплексе [16]. В то же время, определенная доля иммуноглобулинов образуется местно, в тканях маргинального пародонта, поэтому происхождение данных антител, определяемых при воспалении, имеет как системный, так и локальный характер[10]. Установлено, что по мере прогрессирования патологии пародонта происходит постепенное снижение уровня неспецифической защиты, и возрастание активности специфических факторов. В частности, при воспалительноразрушающих процессах в пародонтальном комплексе наблюдается повышение уровня иммуноглобулинов, что является результатом выраженной антигенной стимуляции по

мере распространения бактериальной инвазии под десну. Происходит активный синтез антител, с последующей их транссудацией в десневую жидкость [9]. Повышение уровня IgA свидетельствует о наличии острой, или же хронической инфекции (в том числе бактериального происхождения). Иммуноглобулины класса М осуществляют антибактериальный иммунитет, вырабатываются первыми, в ответ на инфекционный фактор. Иммуноглобулины класса G являются ведущими эффекторами гуморального иммунитета. Установлено, что основная масса антител к бактериям относится именно к IgG [11]. В содержимом пародонтальных карманов обнаруживается высокий уровень sIgA, IgG, а также фракций комплемента. В случае непосредственной реакции 23 антител с антигенами – наблюдаются цитотоксические реакции, что приводит к разрушению тканевых структур. Установлено, что наиболее часто цитотоксические антитела представлены иммуноглобулинами классов G и M [13]. Большое значение в развитии и прогрессировании воспалительно-деструктивных процессов в пародонтальном комплексе играет высокая активность ферментов – прежде всего лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также щелочной фосфатазы (ЩФ) [12]. Источниками ферментов в пародонтальном комплексе являются клетки организма-хозяина (макрофаги, ПМЯЛ, фибробласты и остеокласты), а также микроорганизмы зубной бляшки. Появление в десневой жидкости активных форм ферментов инициирует процессы тканевой деструкции [10]. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – внутриклеточный, цитоплазматический, гликолитический фермент, катализирующий обратимое отщепление водорода от молекулы молочной кислоты. Внеклеточная локализация данного фермента свидетельствует о гибели клеток и, соответственно – повреждении тканей, которое наблюдается при разрушении эпителиоцитов десны, и выходе энзима в интерстиций, что приводит к повышению уровня данного фермента в десневой и ротовой жидкостях [6]. При повышении концентрации ЛДГ наблюдается нарушение функциональной активности ряда иммунокомпетентных клеток, в частности нейтрофилов, а также снижение синтетической активности в тканях [5]. При наличии пародонтальных карманов, а также прогрессировании деструктивных процессов в пародонте – наблюдается достоверное повышение активности ЛДГ, причем ее нарастание коррелирует со степенью тяжести пародонтита [3]. 24 Одним из наиболее достоверных показателей костного метаболизма является определение щелочной фосфатазы, катализирующей отщепление фосфорной кислоты от ее органических соединений. Фермент расположен на поверхности клеточной мембраны и принимает участие в транспорте фосфора [14]. Многочисленные гистохимические исследования подтверждают активное участие щелочной фосфатазы в метаболизме костной ткани. В частности, при деструкции костной ткани определяется достоверное повышение содержания, а также активности щелочной фосфатазы [8]. Кроме остеобластов, данный фермент обнаруживается в лизосомах нейтрофилов, а также в клетках эпителия десны. Причем, повышение активности ЩФ в десневой жидкости может являться индикатором деструктивных процессов, наблюдаемых при пародонтите. Установлена прямая корреляционная зависимость между активностью щелочной фосфатазы, уровнем резорбции костной ткани, а также характером течения воспалительных процессов в пародонте [7]. Таким образом, анализ цитокинового профиля, определение уровня антител, а также активности ферментов в десневой жидкости и венозной крови лиц, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом, является необходимым этапом диагностики, позволяющим оценить степень и выраженность

воспалительно-деструктивных процессов в пародонте, а также выбрать наиболее оптимальное, этиопатогенетически оправданное лечение.

Цель исследования. Изучение иммунологических особенностей смешанной слюны у пациентов с заболеванием желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы исследования: Нами было исследовано в амбулаторных условиях Ташкентского государственного стоматологического института за период 2020-2023 г.г. было обследовано 140 пациента с патологией желудочно-кишечного тракта, из них 98 мужчин (70%) и 42 женщин (30 %), средний возраст - 51,9 лет. Согласно эндоскопическому исследованию у пациентов выявлялись поражения различных отделов ЖКТ (хронический гастрит; ЯБЖДК - язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки). В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц. Диагностика поражения различных отделов ЖКТ базировалась на классических критериях и осуществлялась с учетом клинко-эндоскопических, функциональных и морфологических данных. Верификация хронического гастрита проводилась по классификационным признакам, предложенным Международной ассоциацией гастроэнтерологов, на основании эндоскопических и морфологических критериев. Наблюдение за больными и здоровыми проводили по единой программе, включавшей в себя общеклиническое обследование, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Сбор биоматериала проводили в утренние часы, натощак в градуированные пробирки. У всех пациентов сбор образцов смешанной слюны проводили исходно до назначения лекарственного препарата. Перед началом процедуры пациент прополаскивал рот дистиллированной водой в течение 30 секунд, далее следовало 5 минут покоя. Затем пациент проглатывал всю скопившуюся слюну, после чего начинался непосредственный сбор материала на протяжении 15 минут. По окончании пробирку плотно закрывали крышкой, помещали в контейнер со льдом и в течение полутора часов доставляли в лабораторию. В лаборатории пробирки центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 10 минут при температуре 4°C, после чего образец слюны замораживали и хранили при -80°C до исследования. Определение в крови и ротовой жидкости про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-а), а также альфа-дефензина 1-3, проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 7.0). При оценке достоверности отличий использовалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследований: Как известно, спектр поражений полости рта при различных сопутствующих заболеваниях широк. При этом, сопутствующие заболевания способствуют развитию патологических состояний в тканях ротовой полости, и на их фоне имеет место прием различных препаратов для их коррекции. Нельзя обходить вниманием и геронтологическое население, которое является основным потребителем лекарственных препаратов. При анализе нозологий заболеваний желудочно-кишечного тракта преобладал атрофический и хронический гастрит. Согласно полученным данным 63% пациентов с патологией ЖКТ отмечали наличие неприятного запаха изо рта (галитоз). На имеющуюся сухость полости рта указали 28% опрошенных. Изменение цвета языка и десны отмечали 52% анкетированных. Чувство жжения в полости рта отмечали 8% опрошенных, а 12% пациентов указали на наличие гиперсаливации.

Для определения интенсивности кариозного процесса у пациентов с патологией ЖКТ использовался индекс КПУ. Индекс КПУ у пациентов равен $8,48 \pm 0,91$, что соответствует среднему уровню интенсивности кариеса. Число пломбированных зубов колебалось от 1 до 6. Число удаленных зубов было незначительно ниже пломбированных, оно колебалось от 1 до 24 зубов. Значения индекса КПУ достоверно положительно зависели от диагноза нозологии ЖКТ. Наименьшие значения индекса КПУ имелись у пациентов с хронической гастритом, а самые высокие у пациентов с ЯБЖДК. Помимо клинического обследования тканей полости рта, у пациентов с патологией ЖКТ было проведено исследование смешанной слюны, которая отражает изменения, происходящие в ротовой полости.

При анализе полученных результатов обнаружены некоторые особенности цитокинового профиля в смешанной слюне пациентов с заболеванием желудочно-кишечного тракта. Как известно, цитокины, обладая способностью регулировать процессы пролиферации, дифференцировки, функциональной активности клеток, апоптоза, гемопоэза, ангиогенеза, а также способностью осуществлять межклеточные и межсистемные взаимодействия, определять тип, силу и длительность иммунного ответа, могут оказывать как про-, так и противоопухолевые эффекты. Механизм их действия реализуется вне- и/или внутриклеточным путем через соединение со специфическими рецепторами, расположенными на цитоплазматической мембране клеток или циркулирующими в растворимой форме. ИЛ-1 α и ИЛ-1 β продуцируются активированными макрофагами, кератиноцитами в виде неактивных белковых молекул-предшественников и превращаются в активные цитокины под воздействием либо протеазы каспазы-1, либо ИЛ-1-конвертирующего фермента (ICE). Способность ИЛ-1 β угнетать желудочное кислотообразование реализуется как напрямую, через воздействие на рецепторы париетальных клеток, так и опосредованно, через стимуляцию синтеза ПГ E₂, являющегося сильным ингибитором секреции соляной кислоты, и через активацию рецепторов в центральной нервной системе, расположенных в передней гипоталамической области в паравентрикулярном ядре.

Проведенные нами исследования свидетельствовали о повышении в смешанной слюне концентраций ИЛ-1 α у пациентов с заболеванием ЖКТ в среднем в 3,6 раза по сравнению с показателями здоровых пациентов. Высокие значения в крови ИЛ-1 α у пациентов с заболеванием желудочно-кишечного тракта с большой вероятностью свидетельствуют о развитии хронического воспалительного процесса. Данное состояние характеризуется повышенной выработкой цитокинов, проявляющимися провоспалительными эффектами, т.е. цитокины при этих патологических процессах выполняют роль как фактора агрессии, так и защиты. При этом содержание их зависит от этиологического фактора, варианта течения, стадии, продолжительности хронического воспалительного и деструктивного заболевания. В ответ на хроническое воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, происходит индукция секреции интерлейкина-8 макрофагами. Как известно, активируя нейтрофилы, ИЛ-8 приводит к их дегрануляции, выбросу лизосомальных ферментов, лейкотриенов, которые обладают повреждающим действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Кроме того, повышение уровня ИЛ-8 обнаруживается и в периферической крови вне зависимости от локализации. В наших исследованиях, мы наблюдали повышение уровня ИЛ-8 в смешанной слюне у больных заболеванием ЖКТ в среднем в 3 раза относительно показателей здоровых лиц. Важную роль в формировании воспалительной реакции играет провоспалительный цитокин-

туморнекротизирующий фактор α (TNF- α). TNF- α считается сильнейшим стимулом для выработки IL-1 β и синтезируется Т-лимфоцитами и макрофагами. Этот цитокин является многофункциональным и играет превалирующую роль в формировании местных и общих патологических процессов, в частности, активирует синтез провоспалительных интерлейкинов, стимулирует Т- и В-лимфоциты, регулирует интенсивность воспаления, усиливает фагоцитарную активность моноцитов, образование оксида азота, также принимающего участие в осуществлении физиологических процессов и воспалительной реакции в слизистой оболочке гастродуоденальной области. Как видно из представленных результатов исследований, уровень туморнекротизирующий фактор α увеличено относительно показателей группы сравнения в 1,6 раза. Длительное и выраженное повышение TNF- α в смешанной слюне у больных с заболеванием ЖКТ могут вносить дисбаланс между остеобразующей функцией остеобластов и остеоразрушающей функцией остеокластов в сторону гиперактивации последних в зубочелюстной системе.

Выводы: Таким образом, повышение уровня IL-4 в данной ситуации, вероятно, имеет компенсаторный характер по отношению к провоспалительным цитокинам и выступает в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания. Кроме того, указано, что по уровню TNF- α и IL-6 можно косвенно судить об активности воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне. Анализ полученных результатов исследования, представленной в таблице 1, свидетельствует о снижении уровня интерлейкина-4 в смешанной слюне больных заболеванием ЖКТ на 23% относительно данных группы сравнения. При этом, уровень ИЛ-6 в смешанной слюне у обследованных пациентов превысил исходный уровень в 2,4 раза. Как известно ИЛ-6 является индуктором воспалительной реакции и запускает синтез белков острой фазы в печени (С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и др.), а также снижает продукцию фибронектина, альбумина и трансферрина в печени. Как известно, ключевой противовоспалительный фактор ИЛ-10. ингибирует продукцию TNF α , IL-1 β и IL -6 и препятствует экспрессии главного комплекса гистосовместимости II класса. Одним из маркеров активации воспалительного процесса считается уровень антибактериальных белков дефензинов. Мы исследовали содержание в слюне больных заболеваниями ЖКТ α - дефензинов (HNP1-3). Как видно из представленных результатов исследований, содержание α -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациентов основной группы и у здоровых лиц, представленной в таблице 1 указывает на пониженную секрецию α -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости основной группы относительно показателей группы сравнения. Выявленный фактический материал свидетельствует об инактивации α -дефензинов, которая может привести к увеличению микробной колонизации и повышает риск вирусных и бактериальных инфекций в ротовой полости. Низкий уровень дефензинов в смешанной слюне больных с заболеванием ЖКТ способствует снижению секреции ИЛ-8 и прогрессированию процесса воспаления в слизистой оболочке полости рта. Таким образом, при исследовании содержания цитокинов и антимикробного пептида в смешанной слюне у пациентов с заболеванием ЖКТ отмечено преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными и снижение уровня антимикробного пептида, что может активировать резорбцию костной ткани. В целом выявленные изменения могут приводить к дисбалансу в местном иммунном ответе слизистых оболочек и развитию как аутоиммунных, так и воспалительных заболеваний полости рта.

Литература

1. Акбиева Д.С. Роль цитокинов в развитии заболеваний гастроудоденальной зоны // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. С 64-69
2. Saperas E., Tache Y. Central interleukin-1 beta-induced inhibition of acid secretion in rats: specificity of action. *Life Sci.* 1993;52: 785–792.
3. Sims J.E., Nicklin M.J., Bazan J.F., Barton J.L., Busfield S.J., Ford J.E., Kastelein R.A., Kumar S., Lin H., Mulero J.J., Pan J., Pan Y., Smith D.E., Young P.R. A new nomenclature for IL-1-family genes. *Trends Immunol.* 2001; 22: 536–537.
4. Novye chleny tsitokinov interleukina-1 i ikh rol' v destruktivnykh vospalitel'nykh zabolevaniyakh. *Med. al'manakh.* 2011;5 (18): 274–276.
5. Ferrari D., Pizzirani C., Adinolfi E., Lemoli R.M., Curti A., Idzko M., Panther E., Di Virgilio F. The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. *J. Immunol.* 2006;176: 3877–3883.
6. Казеко Л.А. Возможности диагностики заболеваний периодонта с использованием противомикробных пептидов слюны и десневой жидкости // Современная стоматология. - 2016. - №1. - С.11-16.
7. Пантелеев П. В., Болосов И. А., Баландин С. В., Овчинникова Т. В. Строение биологические функции Р-шпичечных антимикробных пептидов. Журнал «АКТА НАТУРЭ»-2015. - Т. 7. - № 1 (24). - С.37-47.
8. Ali Adem Bahar, Dacheng Ren. Antimicrobial Peptides//Pharmaceuticals (MDPI). - 2013. - Vol.6 (12). - P.1543-1575.
9. Alexandre L. Pereira, Gilson C. Franco, Sheila C. Cortelli.. Influence of Periodontal Status and Periodontopathogens on Levels of Oral Human P-defensin-2 in Saliva // Journal of Periodontology.-2013. - V.84. - №1. - P.1445-1453.
10. Henrik Dommisch Søren Jepsen. Diverse Functions of Defensins and Other Antimicrobial Peptides in Periodontal Tissues //Journal of Periodontology. -2015.- V.69. - №1. -P.96-110.
11. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская О.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.: БИНОМ; 2014.
12. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины — многофункциональные катионные пептиды человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2008;2:31-40.
13. Ericksen B, Wu Z, Lu W, Lehrer R.I. Antibacterial activity and specificity of the six human alpha-defensins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2005;49(1):269-275.doi: 10.1128/AAC.49.1.269-275.2005.
14. Abiko Y, Saitoh M, Nishimura M, Yamazaki M, Sawamura D, Kaku T. Role of alpha-defensins in oral epithelial health and disease. *Medical Molecular Morphology.* 2007;40(4):79-184.doi: 10.1007/s00795-007-0381-8.
15. Lehrer R.I., Lu W. alpha-Defensins in human innate immunity // Immunol. Rev. — 2012. — Vol. 245, N 1. — P. 84-112.
16. Гришин Д.В., Соколов Н.Н. Дефензины — естественные пептидные антибиотики высших эукариот // Биомедицинская химия. 2014. Т. 60. № 4. С. 438—447.

17. Gursoy U.K., Kononen E., Luukkonen N., Uitto V.J. Human neutrophil defensins and their effect on epithelial cells // J Periodontol. 2013. Vol. 84. P. 126—133
18. Пешкова Э.К., 2016; Пешкова Э.К. Морфофункциональная оценка особенностей зубочелюстного комплекса у больных с гипотиреозом и без патологии щитовидной железы: дис. ... канд.мед.наук /Э.К. Пешкова, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, 2016. - 103 с.

CENTRAL ASIAN
STUDIES